

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.27.046

GLP-1 受体激动剂肾功能调节作用的研究进展

肖琦 龚念 王永祥[△]

(上海交通大学药学院 上海 200240)

摘要: GLP-1 受体是广泛分布于人体多个组织和器官中的一种 G 蛋白偶联受体,它参与体内糖代谢的调控,是糖尿病领域的研究热点。GLP-1 受体激动剂能够作用于胰岛,调节胰岛素和胰高血糖素的分泌,促进胰岛 B 细胞增殖并抑制其凋亡;作用于胃肠道,延缓胃排空和抑制糖脂吸收;作用于中枢神经细胞发挥神经保护作用。越来越多的研究发现, GLP-1 受体激动剂对肾脏功能具有调节作用。在动物实验中,大鼠给予 GLP-1 受体激动剂后尿排出量显著增加,尿液中钠离子浓度大幅度升高,此外,钾、碳酸氢等离子的排泄量均有不同程度地增加;同时,肾小球滤过率和肾血流量均明显升高。其作用机制可能涉及两个方面:GLP-1 受体激动剂直接作用于肾脏 GLP-1 受体调节电解质的转运以及作用于肾脏脉管系统影响肾脏血流动力学。本文将对此作用的研究现状做简要综述。

关键词: GLP-1 受体; GLP-1 受体激动剂; 肾功能; 利尿

中图分类号: R966 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)27-5370-02

Progress in Research of Renal Effect of GLP-1 Receptor Agonists

XIAO Qi, GONG Nian, WANG Yong-xiang[△]

(School of Pharmacy, Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200240, China)

ABSTRACT: GLP-1 receptor, a G protein-coupled receptor, has been widely identified in many tissues and organs in human body. By playing an important role in the regulation of glycometabolism, it is a star in the research of diabetes mellitus. GLP-1 receptor agonists exhibit functions such as regulation of insulin and glucagon, stimulation to proliferation of pancreas islet B cells and inhibiting its apoptosis, suppression to gastric emptying and absorption of glucose and triglyceride, neural protection and so on. Cumulative evidence supports a role of GLP-1 receptor agonists in modulation of renal function. The administration of GLP-1 receptor agonists cause obvious diuresis, elevate the excretion of electrolytes and increase glomerular filtration rate (GFR) and renal plasma flow (RPF). This manuscript reviews the latest research progress in this field.

Key words: GLP-1 receptor; GLP-1 receptor agonists; Renal function; Diuresis

Chinese Library Classification(CLC): R966 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)27-5370-02

前言

1987 年 Drucher 等最早在大鼠胰岛瘤细胞 RIN1046-38 中检测到胰高血糖素样肽 -1 (Glucagon-like peptide-1, GLP-1) 的结合受体 (GLP-1 受体), 随后在人的胰岛、大脑、脊髓、肺、胃、小肠、肾脏及心脏组织中都发现存在该受体^[1,2]。GLP-1 受体基因位于人染色体的 6p21, 基因组全长 40 kd, 有至少七个外显子。人和大鼠的 GLP-1 受体均由 463 个氨基酸组成, 同源性的 91%; 小鼠的 GLP-1 受体蛋白由 489 个氨基酸组成, 与人的 GLP-1 受体同源性为 84%。

GLP-1 受体属于 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptors, GPCRs) B 家族中的胰高血糖素受体亚家族。cAMP- 蛋白激酶 A 途径是 GLP-1 受体激活后下游信号转导的主要途径^[3]。当 GLP-1 受体与其激动剂结合后, 通过活化 G 蛋白而激活腺

苷酸环化酶 (adenylate cyclase, AC), 细胞内的 cAMP 水平随即升高, cAMP 与蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 结合使后者激活发挥酶活性, 通过磷酸化蛋白或核酸而完成各种生理功能。蛋白激酶 A 的抑制剂, 如 H-89、DDA 等能够抑制 cAMP-PKA 途径, 从而减弱甚至阻断 GLP-1 受体介导的生理功能。激动 GLP-1 受体能产生多种生理功能: 促进胰岛素的分泌, 抑制胰高血糖素释放, 刺激 B 细胞的增生, 抑制 B 细胞的凋亡; 抑制胃肠道蠕动和胃液分泌, 延迟胃排空; 促进神经元的分化, 抑制摄食等。

GLP-1 受体拮抗剂目前使用最多的是 exendin (9-39), 用于验证 GLP-1 受体的生物学作用等。常用的 GLP-1 受体激动剂主要是肽类激动剂, 包括 GLP-1 及其衍生物如利拉鲁肽 (liraglutide)、GTP-010 等以及艾塞那肽及其衍生物等。胰高血糖素样肽 -1 (GLP-1) 是 GLP-1 受体的内源性配体, 由肠粘膜 L 型细胞分泌。GLP-1 含有 30 个氨基酸, 能被体内的二肽基肽酶 IV (Dipeptidyl peptidase IV, DPP-IV) 降解, 因此在血浆中的半衰期只有约 90 s。

Yu 等^[4] 在实验中对 Dahl 盐敏感大鼠长期给予 GLP-1, Dahl 大鼠是一种基因缺陷的实验性高血压模型, 长期给予

作者简介: 肖琦 (1988-), 男, 硕士研究生, 主要研究方向: 药理学,
E-mail: x17@sjtu.edu.cn

[△] 通讯作者: 王永祥, 男, 教授, E-mail: yx_wang@126.com

(收稿日期: 2013-10-17 接受日期: 2013-11-15)

GLP-1 能够明显增加其尿量和钠离子排泄量,从而抑制大鼠高血压的病程。同样的,Hirata 等^[6]发现 exendin-4 发挥抗高血压作用的关键是其增强肾功能,减少体内水盐负荷。最近,Pacheco 等^[7]进一步发现 GLP-1 这类作用的方式,即减少近端小管对钠盐的重吸收。越来越多的研究结果表明,激动肾脏 GLP-1 受体对肾功能有明显的调控作用。因此,本文将对 GLP-1 受体激动剂的肾脏调节作用做简要综述。

1 GLP-1 受体在肾脏的分布

GLP-1 受体在肾脏有丰富的表达^[8,9],而 Schwark 等^[10]在离体培养的猪近端小管细胞中发现了 GLP-1 受体的表达。Crajoinas 等^[11]首先通过检测 GLP-1 受体 mRNA 确定 GLP-1 受体主要分布在肾小球和近曲小管细胞。然后应用免疫印迹法将 GLP-1 受体的分布锁定在近曲小管刷状缘的微绒毛膜。近曲小管是肾脏进行重吸收和分泌的主要部位,GLP-1 受体在此分布提示其肾功能调节作用可能是通过影响电解质转运实现的。

2 GLP-1 受体激动剂的肾功能调节作用

肾脏 GLP-1 受体激动后产生显著的利尿和增加电解质排泄的作用。Moreno 等^[12]对肾脏神经完整的大鼠静脉灌注 GLP-1 ($1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$),发现尿量增加了 13 倍,钠离子排出量增加 13.5 倍,钾离子排出量增加 2 倍,且均呈剂量依赖性。肾小球滤过率升高 39%,锂离子排出量增加 3 倍,说明近端小管重吸收被显著抑制。在 Crajoinas 等^[11]的研究中,大鼠静脉输注 GLP-1 后,检测到尿液中的 cAMP 水平呈剂量依赖性升高,当 GLP-1 输注浓度达到 $1.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 时,尿液 cAMP 浓度达到峰值。大鼠静脉输注 GLP-1 ($1.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)一小时后得到如下结果:尿量由 $32.7 \mu\text{L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 增加到 $79.3 \mu\text{L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$;尿液中钠钾碳酸氢盐离子浓度明显升高,排出量增加,肾小球滤过率升高,肾血流量增加,尿液 pH 略有升高,仍为中性偏酸。

3 作用机制

尽管众多文献报道了 GLP-1 受体介导的肾脏调节作用,但其作用机制尚不十分明确。目前的研究结果主要支持两种观点:GLP-1 受体对肾小管离子转运的调控和对肾脏血流动力学的影响。

GLP-1 受体激动剂的利尿利钠作用可能与抑制钠氢交换体 3(Na/H exchanger isoform 3, NHE3)介导的钠氢交换作用有关。Girardi 等最早发现 NHE3 和 DPP-IV 抑制剂的相互作用能够影响肾脏近端小管功能^[13-15]。在用 DPP-IV 抑制剂进行全身给药后 NHE3 的活性降低,提示可能存在能被 DPP-IV 降解的一种内源性多肽参与 NHE3 对转运功能的调控^[7,14]。同时,在体外细胞培养实验中发现,在 LLC-PK1 细胞中,exendin-4 能抑制 NHE3 介导的钠依赖的 pH 恢复过程^[16]。Crajoinas 等^[11]发现, GLP-1 受体与介导钠氢交换作用的 NHE3 均分布于近端小管。此外,还检测到局部微灌注 GLP-1 能减少近曲小管微绒毛细胞中的 HCO_3^- 浓度,这与应用 NHE3 特异性抑制剂的效果相同,因此,可能是由于激动 GLP-1 受体抑制了钠氢交换作用,其机制可能是通过激活 cAMP-PKA 途径使 NHE3 磷酸化失活达到抑制作用。他们还证明了其磷酸化位点是 552 和 605 位的丝氨

酸。但是 GLP-1 导致的 NHE3 磷酸化并不影响细胞内 NHE3 的表达量,所以,这种磷酸化抑制作用不涉及细胞核内的核酸物质。另有研究发现很多与 NHE3 相互作用的蛋白参与转运作用的调节^[17]。但并不清楚这些调节蛋白是否与 GLP-1 引起的 PKA 磷酸化抑制 NHE3 有关。

GLP-1 还能通过神经调控发挥利尿和促电解质排泄的作用。Moreno 等^[12]对有完整神经和去神经的大鼠肾脏进行 GLP-1 静脉灌注,发现尿排出量、钠离子和钾离子排泄量均有所增加,但在有完整神经的大鼠肾脏,这种增加更为明显。

在血流动力学方面, GLP-1 能够增加肾小球滤过率和肾血流量,说明 GLP-1 可能通过某种途径作用于肾脏血管,如降低球前毛细血管阻力。另有研究表明 GLP-1 能作用于阻力血管,发挥内皮素依赖性的血管舒张作用^[18-20]。GLP-1 对分离的大鼠肾动脉具有剂量依赖性的舒张作用,而且这种作用似乎由 cAMP 完成细胞内信号转导^[19]。还有文献提到, GLP-1 能兴奋交感神经^[21],交感紧张能激活肾素血管紧张素系统,收缩出球小动脉平滑肌,从而增加肾小球滤过率。关于 GLP-1 受体激动剂对肾脏血流动力学如何影响仍需进一步研究。

4 小结与展望

GLP-1 受体激动剂目前已广泛地应用于糖尿病的研究和治疗中,而由于 GLP-1 受体在体内广泛的分布,越来越多的研究已将目光转向其糖尿病以外的作用中。GLP-1 受体激动剂所表现出的显著的利尿和促电解质排泄的作用使其具有成为新的利尿药的可能。当然,对其作用机制仍需进一步探究。

二型糖尿病患者经常并发高血压等心血管疾病,而有文章指出目前一些临床常用的抗糖尿病药物在降血糖的同时可能加重心血管的负担^[22],因此更容易诱发并发症,并且增加患者死亡率。大量研究结果证实^[5-7,18,20,23,24],GLP-1 受体激动剂对心血管和肾脏具有保护作用。因此 GLP-1 受体激动剂是治疗二型糖尿病,特别是并发有高血压等心血管疾病的糖尿病患者的理想药物。同时, GLP-1 受体激动剂以其独特的肾脏调节作用,有潜力成为治疗高血压及电解质紊乱的特效药物。

参考文献(References)

- [1] Tibaduiza E C, Chen C, Beinborn M. A small molecule ligand of the glucagon-like peptide 1 receptor targets its amino-terminal hormone binding domain[J]. J Biol Chem, 2001,276(41):37787-37793
- [2] Nishizawa M, Nakabayashi H, Kawai K, et al. The hepatic vagal reception of intraportal GLP-1 is via receptor different from the pancreatic GLP-1 receptor[J]. J Auton Nerv Syst, 2000,80(1-2):14-21
- [3] Roger B, Papin J, Vacher P, et al. Adenylyl cyclase 8 is central to glucagon-like peptide 1 signalling and effects of chronically elevated glucose in rat and human pancreatic beta cells [J]. Diabetologia, 2011,54(2):390-402
- [4] Ramos L S, Zippin J H, Kamenetsky M, et al. Glucose and GLP-1 stimulate cAMP production via distinct adenylyl cyclases in INS-1E insulinoma cells[J]. J Gen Physiol, 2008,132(3):329-338
- [5] Yu M, Moreno C, Hoagland K M, et al. Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats [J]. J Hypertens, 2003,21(6):1125-1135

- [16] 孙韬, 姜敏, 左明焕. 中医药与中晚期肿瘤的姑息治疗 [J]. 中国康复理论与实践, 2004, 10(6): 351-354
Sun Tao, Jiang Min, Zuo Ming-huan. In medicine and palliative treatment of advanced cancer [J]. Chinese Journal of Rehabilitation Theory and Practice, 2004, 10 (6): 351-354
- [17] 吴瑾, 周红凤, 王翠华, 等. 乌苯美司对消化道癌症化疗患者生活质量及免疫功能影响的比较 [J]. 中国临床康复, 2004, 8(29): 6299-6301
Wu Jin, Zhou Hong-feng, Wang Cui-hua, et al. Ubenimex cancer chemotherapy in patients with gastrointestinal and immune function affect the quality of life[J]. Comparison of effects of Chinese Clinical Rehabilitation, 2004, 8(29): 6299-6301
- [18] 李平, 都德治, 唐新生, 等. 乌苯美司对放射治疗的鼻咽癌患者宿主免疫机能的影响及辅助治疗作用[J]. 中国抗生素杂志, 1997, 22(1): 62-66
Li Ping, Du De-zhi, Tang Xin-sheng, et al. Ubenimex of radiation therapy in patients with nasopharyngeal carcinoma and host immune function of auxiliary [J]. Chinese Journal of Antibiotics, 1997, 22(1): 62-66
- [19] 张涛. 抗独特型抗体免疫治疗卵巢癌[N]. 中国医学论坛报, 2006, 第1版
Zhang Tao. Anti-idiotypic antibody therapy of ovarian cancer [N]. China Medical Tribune, 2006, First edition

(上接第 5371 页)

- [6] Hirata K, Kume S, Araki S, et al. Exendin-4 has an anti-hypertensive effect in salt-sensitive mice model [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 380(1): 44-49
- [7] Pacheco B P, Crajoins R O, Couto G K, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition attenuates blood pressure rising in young spontaneously hypertensive rats[J]. J Hypertens, 2011, 29(3): 520-528
- [8] Korner M, Stockli M, Waser B, et al. GLP-1 receptor expression in human tumors and human normal tissues: potential for in vivo targeting[J]. J Nucl Med, 2007, 48(5): 736-743
- [9] Bullock B P, Heller R S, Habener J F. Tissue distribution of messenger ribonucleic acid encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor[J]. Endocrinology, 1996, 137(7): 2968-2978
- [10] Schwark J R, Jansen H W, Lang H J, et al. S3226, a novel inhibitor of Na⁺/H⁺ exchanger subtype 3 in various cell types [J]. Pflugers Arch, 1998, 436(5): 797-800
- [11] Crajoins R O, Oricchio F T, Pessoa T D, et al. Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2011, 301(2): F355-F363
- [12] Moreno C, Mistry M, Roman R J. Renal effects of glucagon-like peptide in rats[J]. Eur J Pharmacol, 2002, 434(3): 163-167
- [13] Girardi A C, Knauf F, Demuth H U, et al. Role of dipeptidyl peptidase IV in regulating activity of Na⁺/H⁺ exchanger isoform NHE3 in proximal tubule cells [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2004, 287(5): C1238-C1245
- [14] Girardi A C, Fukuda L E, Rossoni L V, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition downregulates Na⁺ - H⁺ exchanger NHE3 in rat renal proximal tubule [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2008, 294 (2): F414-F422
- [15] Girardi A C, Degray B C, Nagy T, et al. Association of Na⁺ (+)-H⁺ exchanger isoform NHE3 and dipeptidyl peptidase IV in the renal proximal tubule[J]. J Biol Chem, 2001, 276(49): 46671-46677
- [16] Carraro-Lacroix L R, Malnic G, Girardi A C. Regulation of Na⁺/H⁺ exchanger NHE3 by glucagon-like peptide 1 receptor agonist exendin-4 in renal proximal tubule cells [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2009, 297(6): F1647-F1655
- [17] Donowitz M, Li X. Regulatory binding partners and complexes of NHE3[J]. Physiol Rev, 2007, 87(3): 825-872
- [18] Nystrom T, Gutniak M K, Zhang Q, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2004, 287(6): E1209-E1215
- [19] Green B D, Hand K V, Dougan J E, et al. GLP-1 and related peptides cause concentration-dependent relaxation of rat aorta through a pathway involving KATP and cAMP [J]. Arch Biochem Biophys, 2008, 478(2): 136-142
- [20] Ban K, Noyan-Ashraf M H, Hoefler J, et al. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways[J]. Circulation, 2008, 117(18): 2340-2350
- [21] Barragan J M, Eng J, Rodriguez R, et al. Neural contribution to the effect of glucagon-like peptide-1- (7-36) amide on arterial blood pressure in rats[J]. Am J Physiol, 1999, 277(5 Pt 1): E784-E791
- [22] Ban K, Hui S, Drucker D J, et al. Cardiovascular consequences of drugs used for the treatment of diabetes: potential promise of incretin-based therapies[J]. J Am Soc Hypertens, 2009, 3(4): 245-259
- [23] Laugero K D, Stonehouse A H, Guss S, et al. Exenatide improves hypertension in a rat model of the metabolic syndrome [J]. Metab Syndr Relat Disord, 2009, 7(4): 327-334
- [24] Bose A K, Mocanu M M, Carr R D, et al. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury[J]. Diabetes, 2005, 54(1): 146-151